

L7: Entry 148 of 151

File: DWPI

Jul 27, 1999

DERWENT-ACC-NO: 1999-472361

DERWENT-WEEK: 199944

COPYRIGHT 2003 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Microparticle coating comprising supercritical fluids - useful for food and cosmetic applications

PATENT-ASSIGNEE:

ASSIGNEE

CODE

MISHIMA K

MISHI



PRIORITY-DATA: 1998JP-0039542 (January 13, 1998)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
JP 11197494 A	July 27, 1999		010	B01J013/00

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DATE	APPL-NO	DESCRIPTOR
JP 11197494A	January 13, 1998	1998JP-0039542	

INT-CL (IPC): A23 L 1/30; A61 K 7/00; A61 K 9/50; B01 J 13/00; C07 K 1/00; C08 J 3/12; C08 J 7/04; C11 B 9/00

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 11197494A

BASIC-ABSTRACT:

NOVELTY - Organic solvents and nitrogen gas are added to supercritical fluids such as carbon dioxide, subcritical fluids such as ammonia and normal liquids such as water to prepare a coating composition. An inorganic or organic core particle is coated with the prepared composition by a coating method or by encapsulation.

DETAILED DESCRIPTION - Nitrogen gas and organic solvents such as alcohols (e.g. ethanol), acetic acid and water are added to supercritical fluids such as carbon dioxide, subcritical fluids such as ammonia, methane, ethane, ethylene, butane and normal liquids such as methanol, ethanol, and water. The core particle made of inorganic-organic mixture, inorganic mixture containing a pigment, a chemical compound, an organic compound, food, chemical agent or protein is partly or completely coated with organic resin such as acrylic resin, organic-inorganic compound mixtures by e.g. a coating method, or encapsulation.

USE - For food, cosmetics, pharmaceutical, and imaging applications.

ADVANTAGE - Microencapsulation is effectively achieved.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/9

TITLE-TERMS: MICROPARTICLES COATING COMPRISE SUPERCRITICAL FLUID USEFUL FOOD COSMETIC APPLY

DERWENT-CLASS: A89 A96 A97 B07 D13 D21 G02

CPI-CODES: A08-S02; A11-B05D; A12-W05; B04-N02; B05-C03; B05-C04; B10-A22; B10-C04E;

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-197494

(43)Date of publication of application : 27.07.1999

(51)Int.Cl.

B01J 13/00  
A61K 7/00  
A61K 9/50  
C07K 1/00  
C08J 3/12  
// A23L 1/30  
C08J 7/04  
C11B 9/00

(21)Application number : 10-039542

(71)Applicant : MISHIMA KENJI

(22)Date of filing : 13.01.1998

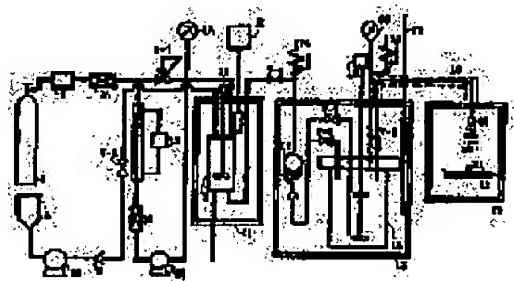
(72)Inventor : MISHIMA KENJI

## (54) MICROPARTICLE COATING USING SUPERCRITICAL FLUID

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a method for producing functional foods, a functional medicine and functional material by effectively and uniformly forming a microcapsule consisting of organic substance and inorganic substance of a polymer without changing the physical properties of core substance.

**SOLUTION:** Microcapsules which have organic substance and inorganic substance with size of several micron order as new core substance are produced by using supercritical fluid such as carbon dioxide, subcritical fluid and fluid obtained by adding an additional solvent and gas or the like thereto and using a rapid expansion method. The additional solvent and gas act so that production of the microcapsules is efficiently performed.



### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

## \* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

## DETAILED DESCRIPTION

---

### [Detailed Description of the Invention]

#### [0001]

[The technical field to which invention belongs] this invention belongs to the manufacturing technology which uses macromolecule particle or microcapsule obtained with the manufacturing technology which uses high pressure as a material. A compound using supercritical fluid in a mixture row with the mineral matter containing an organic substance or organic substances, such as protein, organic substances, such as a macromolecule Or it coats with the compound and a minute coating particle is manufactured, and food and a drug are saved or it is used as high-performance material, such as functional foods, a functional medicine, cosmetics, a minute picture element, a toner, minute organic inorganic complex.

#### [0002]

[Description of the Prior Art] Those mixture is expected development of the technology coated with the organic substance, such as a macromolecule, at inorganic particle rows, such as organic particles, such as a living body relate substance and a medicine, and oxidization silicon, without using a detrimental organic solvent and a detrimental surfactant in recent years.

[0003] There was no method with a particle diameter practical in addition to the macromolecule polymerization proc concrescence of a coating material tends to start a minute particle 100 micrometers or less, and cannot use IE, such a the conventional fluid bed, but using a detrimental surfactant and a detrimental organic solvent, and development of micro coating technology which does not use these detrimental chemicals had become pressing need.

[0004] Gas, such as a carbon dioxide, was maintained at high pressure, and the attempt which uses this fluid as a functional solvent which changes to organic solvents, such as conventional toluene, by \*\*\*\* used as the fluid called super-critical state more than the critical temperature of the matter was mainly made in the field of extraction of the active principle from vegetation (patent : JP,62-270547,A, JP,2-235996,A, JP,4-144655,A).

[0005] However, the application to the field [ be / very low / the solubility of matter, such as a macromolecule to supercritical fluid, ] of material development seldom progressed.

[0006] As application of the supercritical fluid to the field of material and high-performance material, the technology performing thin film paint of a macromolecule by the rapid expanding method (the RESS method) from a super-criticality carbon dioxide was proposed by Union Carbide (patent : JP,1-258770,A) in the U.S.

[0007] They are mixing organic solvents, such as toluene (good solvent) which originally dissolves well the acrylic resin used for paint, to a super-criticality carbon dioxide, and raised the solubility to the supercritical fluid mixture of acrylic resin. By using a good solvent as an addition solvent, it succeeded in curtailment of the amount of the organic solvent used.

[0008] However, since the macromolecule particle generated since the addition solvent which remains was a good solvent when a super-criticality carbon dioxide turns into a carbon dioxide and it dissociates with an addition solvent the expansion process of a high pressure gas remelts or adhered, a particle has not been manufactured stably.

[0009] Moreover, a medium and supercritical fluid were used for the conventional fluid bed, and there was also research (\*\* Atsushi et al., chemical engineering collected works, 20,248 (1994)) of \*\* and others who is going to lessen concrescence of a particle.

[0010] However, since the good solvent was used for a coating agent also in this case, concrescence between particle was completely uncontrollable like the patent of Union Carbide.

[0011] In order to conquer this technical problem, this invention person draws the unique coexistence effect of the po solvent which raises the low solvent power to the macromolecule which was the fault of a super-criticality carbon dioxide to 1000 or more \*\*s from thermodynamic consideration. In "the paint system which does not use the

detrimental organic solvent using supercritical fluid" (patent : JP,8-104830,A) using this technology The solubility o macromolecule was specifically raised only at the time of mixture with supercritical fluid and a solvent by originally using the ethanol which is a poor solvent as an addition solvent to a certain kind of macromolecule, and it succeeded development of the manufacturing technology of a macromolecule particle without concrescence by decompressing this further.

[0012] In this case, when supercritical fluid and an assistant solvent dissociate in process of rapid expansion of supercritical fluid mixture, solvent power can be lost quickly, moreover the assistant solvent itself is volatility, and since it has the property which are original and a poor solvent and cannot be dissolved to the solute, between the macromolecule particles generated in rapid expansion process, there is little possibility of producing concrescence an a macromolecule particle can be manufactured stably.

[0013]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] However, this patent (patent : JP,8-104830,A) for which it applied last tim was not what develops micro coating and the functional compound particle by the macromolecule of a medicine for purpose of manufacturing the macromolecule particle for paint.

[0014] Since the method of controlling degree of dispersion to the inside of the dissolution behavior to the supercriti fluid of the organic substance which turns into heart matter of coating especially, or a mineral matter, and supercritic fluid was not developed, it was stabilized and coating was not able to be performed.

[0015]

[Means for Solving the Problem] The unique coexistence effect of a poor solvent that this invention person already raises the low solvent power to the macromolecule of supercritical fluid shown previously to 1000 or more times is applied. in this invention Coating material, such as a macromolecule, is dissolved or distributed in supercritical fluid organic particles, such as protein used as the heart matter, and a medicine, a non-subtlety particle, and a fluid-materia row, those mixture Those minute particle coating was enabled by dissolving or distributing in those mixture in a supercritical fluid row by fluid stirring of stirring wings or supersonic oscillation.

[0016] The summary of this invention uses for the high-pressure fluid row containing the matter of supercritical fluid subcritical fluid, and a liquid state the fluid which added the additive at them, and is in the place which encapsulates [ which encapsulates and micro-coats ] organic and a mineral matter.

[0017] Moreover, the summary of this invention is also in the place which controls the property of the microcapsule generate in the above-mentioned method by controlling at least one of working pressure, temperature, fluid stirring, composition.

[0018] In this invention, the macromolecule used as a coating agent etc. dissolves in the fluid which contains an additive in the high-pressure fluid row containing the matter of supercritical fluid, a subcritical fluid, or a liquid state them.

[0019] As a high-pressure fluid which is not limited to the above-mentioned supercritical fluid, a subcritical fluid, th high-pressure fluid containing the matter of a liquid state, and an addition solvent row especially as chemical species such as addition gas, for example, contains the matter of supercritical fluid, a subcritical fluid, and a liquid state, the chemical of low molecular weight, such as a carbon dioxide, methane, ethane, ethylene, a propane, butane, an acetic acid, water, a methanol, ethanol, and ammonia, is usable.

[0020] In this invention moreover, as an addition solvent and gas In this case, :alcohol which has a degree by matter other than the matter currently used as supercritical fluid in the matter which \*\*\*\*\*\*(ed), For example, a methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, A butanol and other fatty alcohol; Ester, for example, methyl acetate, An alkyl carboxylate and other aliphatic ester; a ketone, for example, an acetone, a methyl ethyl ketone, a cyclohexanone and other aliphatic ketones, an acetic acid, a dichloromethane, ammonia, a urea, oxygen, nitrogen, and water are usable t corresponding macromolecule.

[0021] Generally as organic [ which is the heart matter used for this invention ], and a mineral matter, it is not limite but the matter currently generally used as material, such as a drug, a food additive, a copy, record and a display, and electronic device, is mentioned.

[0022] For example, :protein which has a degree in the matter which was suitable as heart matter in this invention, F example, TSUBERAKU chino mycin, a polymyxin, an insulin, a lysozyme, alpha-chymotrypsin, a pepsin, egg ARUBAMIN, blood serum ARUBAMIN, an amylase, Lipase and other protein; A medicinal component, for examp BAIKARIN, a BAIKA lane, Flavonoid, such as a quercetin, aspirin, an ASETAMINO phenon, A papaverine, a tetracycline, and other medicinal components; A food additive and perfume, For example, KAPUSHURU, a kuru humin, carotenoid, peppermint, other food additives, and perfume; they are those mixture to a color, for example, a leuco color, a shellac, casein, a MAZEIN acid resin, acrylic resin, carbon black, and other coloring matter rows.

[0023] moreover, it is the arbitration of the mineral matters, such as the sulfide known by the contractor of an electro equipment field as an electronic device at the mineral matter suitable for the heart matter, a silicon compound, a met metallic compounds, an alkali metal compound, and an alkaline earth compound : in which these contain the followi -- a sulfide, for example, zinc sulfide, a cadmium sulfide, a sodium sulfide, and other sulfide; silicon compounds -- F example, a silicon dioxide and other silicon compounds; A metal, for example, iron, nickel, Cobalt, stainless steel, copper, zinc; An oxide, for example, an iron oxide, titanium oxide, A tungstic oxide, nickel oxide, cobalt oxide, a molybdenum oxide, Manganese oxide, a copper oxide, an oxidization barrel tongue, and other metallic oxides; metal compounds or those mixture of others [ rows / ferrite / metallic compounds, for example, FARAITO, MnFe 2O4, Mn 2O4, ZnFe 2O4, NiFe 2O4, CuFe 2O4, and / other ].

[0024] In addition, it is not limited especially as chemical species, such as a macromolecule used as a coating agent. Polyethylene, polypropylene, polybdenum, an acetate butylate, A polyethylene glycol, a polypropylene glycol, polyvinyl alcohol, A polyacrylamide, a dextran, starch, acrylic resin, phenol resin, An epoxy resin, silicon resin, polyurethane, polyester, a polybutadiene, Acrylic esters, such as a polymethylmethacrylate, polystyrene, Teflon, a polylactic acid, a butanoic acid cellulose, a nitrocellulose, a polycarbonate, The macromolecule copolymer which makes a constituent a polyacetal, gelatin, polyvinyl alcohol, a polysiloxane, celluloses, a saccharide, chitins, a polypeptide, and them, or the mixture containing them can be mentioned.

[0025] Although high pressure is used for implementation of coating The fluid containing the macromolecule which was not limited especially as a method, for example, carried out the mixed dissolution in the state of high pressure is used for a nozzle etc. within a high-pressure cell and out of a high-pressure cell The solubility of coating materials, such as a macromolecule, is dropped on blowing the matter used as a poor solvent into the method of making it expanding quickly and obtaining a coating particle, and the fluid which dissolved the coating material. The method which combined these operations with the method row which dissolves the macromolecule etc. within the method of coating and the high-pressure cell, drops the solubility of a macromolecule on reduced pressure operation, a temperature change, etc., and coats within a high-pressure cell is possible.

[0026] As a method of expanding quickly the fluid which contains the macromolecule which carried out the mixed dissolution in the state of high pressure as micro coating equipment used by this invention using a nozzle etc., and obtaining a coating particle, the equipment using supercritical fluid as shown in drawing 1 can be used, for example, and it consists of the pressure-up section from a bomb 1 to a stop valve V-3, and the mixed section of the lower strea of a river as this equipment.

[0027] The pressure-up section has two high pressure pumping, the object for the carbon dioxides as supercritical flu and the object for addition solvents, is equipped with the bomb 1 supplied to pump 5A for pressure ups of a liquid carbon dioxide, and is using the thing for carbon dioxides as a bomb in this example.

[0028] Between a bomb 1 and pump 5A for pressure ups, the dry pipe 2 with which it filled up with the drying agent formed, and when the liquid carbon dioxide from a bomb 1 passes this dry pipe 2, the moisture in a liquid carbon dioxide is removed.

[0029] In addition, in this example, as a dry pipe 2, the thing with the carrier gas dry-pipe (Gas Driers) quality of the material SUS 316 made from GL Science, maximum-allowable-working-pressure 20MPa, a bore [ of 35.5mm ], and length of 310mm is used, and molecular-sieve 5A made from GL Science (1/16 inch Pellet) is used as a drying agent

[0030] Moreover, the pressure-up section is equipped with the cooling unit 13. in addition -- this example -- as the cooling unit 13 -- the product made from the Yamato science -- BL-22 are used It is cooled by this ethylene glycol an the liquid carbon dioxide from which it fills up with ethylene glycol in the cooling unit 13, this ethylene glycol was cooled by about 260 K, and moisture was removed with the above-mentioned drying agent is supplied to pump 5A f pressure ups.

[0031] As pump 5for pressure ups A, single plunger pump APS-5L for high pressures made from GL Science (maximum-pressure 58.8MPa, working-pressure 49.0MPa, a flow rate 0.5 - 5.2 ml-min -1) is used. The head portion pump 5A for pressure ups is equipped with the condensator in order to prevent evaporation of a liquid carbon dioxid

[0032] Moreover, by this filter 3A, filter 3A is prepared between the dry pipe 2 and the cooling unit 13, impurities, such as dust, are removed, it prevents that an impurity mixes in pump 5A for pressure ups, and that (FT 4-10 type ma from GL Science) whose pore pitch diameter is about 10 micrometers is used as filter 3A by this example.

[0033] Moreover, the pressure regulating valve V-1 is formed in the carbon-dioxide pressure-up section, and the pressure in the system of the pressure-up section and the mixed section is set as arbitrary pressures by this pressure regulating valve V-1. In addition, in this example, 26-1721-24 made from TESCOM is used as a pressure regulating valve V-1. This pressure regulating valve V-1 can control the pressure in a system by precision of less than \*\*0.1 M of pressures, and the maximum working pressure serves as 41.5MPa(s).

[0034] Pressure gage 6A is prepared in the pressure-up section, and the pressure in a system is measured by pressure gage 6A. The upper limit contact-output terminal is attached to pressure gage 6A, and it is set as it so that pump 5A f pressure ups may be turned off by the specification pressure. pressure gage 6A -- the thing of a bull boss formula -- i -- the product made from GL Science -- LCG-350 (maximum-working-pressure 34.3MPa) is used In addition, pressu gage 6A used what was authorized by economy pressure gage PE-33made from \*\*\*\*\*-A (a strain-gage formula, \*\*0.3% of precision).

[0035] Between the pressure-up section and the mixed section, the stop valve V-3 is arranged and the outflow of the fluid of the mixed section can be controlled by this stop valve V-3. In addition, at this example, they are 2Way(s) ma from GL Science as a stop valve V-3. Valve 02-0120 (maximum-working-pressure 98.0MPa) is used.

[0036] Moreover, between the pressure-up section of this example, and the mixed section, in order to secure safety, relief valve 7A is prepared, in this example, as relief valve 7A, the thing of the spring formula made from NUPRO is used, and the stainless steel pipe is used for piping.

[0037] The liquid carbon dioxide which installs the mixed section in the water thermostat 18 (Water Bath), the inside of a water thermostat controls water temperature by \*\*0.1 degrees C, gets down from it to the temperature temperatu measurement section 17 with the temperature selector DB1000 of CHINO using CHINO platinum resistance temperature detector 1TPF483, and is supplied from the pressure-up section is sent to the preheating column 14 (Preheater).

[0038] the assistant solvent 4 passes a check valve 8 (SS-53made from AKICO F4 : the maximum working pressure 34.3 MPa) by pump 5B for pressure ups, and is mixed with a carbon dioxide in the stirring cell 9 (the quick opening-and-closing type extraction cell made from AKICO -- it is -- the quality of the material SUS 316, design-pressure 39.2MPa (400 kg/cm<sup>2</sup>), design-temperature 423.15K (150 degrees C), the bore of 55mm, a height of 110mm, and 250ml of content volume) Installing the stirring cell in the thermostat 11, with the temperature selector DB1000 of CHINO, the inside of a thermostat controlled water temperature by \*\*0.1 degrees C, and used CHINO platinum resistance temperature detector 1TPF483 for the temperature temperature measurement section 12. The carbon dioxi and assistant solvent in a stirring cell are stirred using an agitator 10. The mixture of the mixed carbon dioxide and ethanol is introduced into the high-pressure cell 15 containing the heart matter, the coating matter, and an addition solvent by adjusting a stop valve V-4 and V-5.

[0039] The high-pressure cell 15 is a quick opening-and-closing type extraction cell made from AKICO. The quality the material SUS 316, design-pressure 39.2MPa (400 kg/cm<sup>2</sup>), They are design-temperature 423.15K (150 degrees C the bore of 55mm, a height of 220mm, and 500ml of content volume. in this example In order to agitate PEG, flavon and solvent in a high-pressure cell, the motor 16 for changed gears type churning was installed, and the agitating spe set to 20 - 300rpm, and displayed the rotational frequency of a churning shaft with the digital rotation display meter.

[0040] Connecting the impeller in the motor for changed gears type churning, and a high-pressure cell with an electromagnetic non seal agitator (quality of the material SUS 316), the pressure in a cell is the Yamasaki meter facto bull boss formula pressure gage E93004. It had measured by 6B (maximum-pressure 49.0MPa), and economy pressu gage PE-33made from \*\*\*\*\*-A (a strain-gage formula, \*\*0.3% of precision FS, FS:kgf/cm<sup>2</sup>) was used for official approval of this pressure gage.

[0041] Moreover, relief valve 7B was installed in the upstream of a cell 15 in order to prevent explosion by the press buildup in a cell, and the product made from NUPRO (a spring formula, 177-R3 AKI-G) was used for relief valve 7B

[0042] The supercritical fluid (carbon dioxide) which the sample dissolved was introduced into the air thermostat 23 through the protecting tube 19, and the 1/8 inch stainless steel pipe (SUS316, the outer diameter of 3.175mm, the bo of 2.17mm, and length are about 1m) was used for the protecting tube 19.

[0043] Moreover, in order to prevent generating of the dry ice by the condensation and supercritical fluid (carbon dioxide) of a sample accompanying reduced pressure, the protecting tube 19 and the nozzle 20 have the heater.

[0044] The content volume of an air thermostat 23 was 125dm<sup>3</sup>, with the temperature selector DB1000 by CHINO Corp., could control \*\*\*\*\* in a thermostat by \*\*0.05 degrees C, and used the platinum resistance temperature detec by CHINO Corp. for the temperature temperature measurement section 17.

[0045] The supercritical fluid (carbon dioxide) which the sample dissolved is injected from a nozzle 20, and the nozz uses the uni-jet nozzle (the orifice diameter of 0.28mm, maximum-allowable-working-pressure 280kg/cm<sup>2</sup>) made fro a tungsten carbide, and it carries out the collection of the injected minute coating particle with a plate 22.

[0046] In addition, it is desirable to be added at a rate of 80-100ml of assistant solvents in this invention, for example 3g of heart matter, a macromolecule, or 10g of macromolecule copolymers in respect of economic efficiency. Moreover, as for a pressure, it is desirable that it is 7.2-30MPa in order to perform rapid expansion of supercritical fl efficiently, and it is 15-25MPa more preferably. Moreover, as for the temperature of the high-pressure cell 15, it is

desirable that it is 273-353K, and it is 298-313K more preferably.

[0047] Although the example of this invention is given to below and explained to it in more detail, this invention is not limited to these examples.

[0048]

[Example] An example is shown below about the microcapsule of the polyethylene glycol which uses as the heart matter the flavone manufactured using the equipment of the example 1 above.

[0049] beforehand -- the inside of the high-pressure cell 10 -- flavone 3g and polyethylene-glycol (molecular weight 7500) 25g -- being filled up -- ethanol 100ml -- in addition, the cell was installed in the position

[0050] Subsequently, where a bulb V-2 is closed, the carbon dioxide was supplied from the bomb 1, the upper limit pressure of a carbon dioxide was adjusted by the pressure regulating valve V-1, temperature in the water thermostat 1 was set to 313.15\*\*0.2K with the above-mentioned temperature selector, and the temperature control of the protectin tube was set to 350.15\*\*0.5K.

[0051] Subsequently, it was left for a while until it opened the bulb V-3, and sent carbon-dioxide gas to the mixed section, it opened the bulb V-5 and the inside of a high-pressure cell became the operating pressure force, after all the bulbs of the mixed section had closed.

[0052] The inside of a high-pressure cell was agitated by the churning motor 16. After the digital rotation display me adjusted the rotational speed of a churning shaft, it pressurized and adjusted the whole system to the operating pressu force and the pressure became fixed, the inside of an extraction cell was agitated by the churning motor, and was left about 30 minutes.

[0053] The bulb V-6 was opened, while making it decompress from 250atm to 200atm(s), it injected, and the particle which consists of PEG dissolved into supercritical fluid (carbon dioxide) by this and a flavone was sprayed on the panel 22 from the nozzle 20, and carried out the collection of the particle deposited on the panel 22 and the floor line (glass plate).

[0054] Furthermore, the particle generated by Hitachi scanning-electron-microscope (SEM) S-2100B, Olympus opti microscope BH-2, and JEOL transmission-electron-microscope (transverse electromagnetic) 200CX was observed.

[0055] moreover, a laser diffraction formula particle-size-distribution measuring device (made in Shimazu -- SALD-2000 -- particle size distribution -- measuring -- further -- Raman spectral-analysis equipment (Japan a spectrum mak NR- 1800) -- and ultraviolet -- a segment -- surface analysis of the microcapsule which uses a flavone as a core with light-measurement equipment, and measurement of internal composition were performed)

[0056] By the rapid expanding method using the above-mentioned super-criticality carbon dioxide, the scanning-electron-microscope photograph and optical microscope photograph of a flavone which were coated with the polyethylene glycol are shown in drawing 2 and 3, respectively, and the result which performed surface analysis of a microcapsule for the result which performed particle-size-distribution measurement to drawing 4 with Raman spectr analysis equipment and ultraviolet-rays spectrometry equipment again is shown in drawing 5 and drawing 6 , respectively.

[0057] From the above-mentioned result, the microcapsule of the polyethylene glycol which uses the flavone of a uniform particle diameter as the heart matter by this invention was obtained.

[0058] The scanning-electron-microscope photograph and transmission-electron-microscope photograph of a microcapsule of a polyethylene glycol which use as the heart matter the lipase manufactured using lipase 3g which is protein to the example 2 heart matter are shown in drawing 7 and 8.

[0059] The generation experiment of the microcapsule of the polyethylene glycol which uses a flavone as the heart matter was conducted for the amount of a polyethylene glycol in 5-50g like example 3 example 1. The mean particle diameter of the microcapsule of the polyethylene glycol generated by drawing 9 and the relation of the addition of the polyethylene glycol which is a coating agent are shown. It was shown by by controlling the amount of a coating agent from this drawing that the particle diameter of a microcapsule is controllable. In addition, as for the addition of a coating agent, it is desirable from the point of economic efficiency to set it as 20g to 3g of heart matter.

[0060] The generation experiment of the microcapsule of the polyethylene glycol which uses super-criticality ethane and a super-criticality propane instead of a super-criticality carbon dioxide, uses a methanol and water for an additio solvent, and uses a flavone as the heart matter like example 4 example 1 was conducted. Consequently, even if it use methanol, water, etc. as super-criticality ethane, a propane, and an assistant solvent, it was shown that a microcapsul generable.

[0061]

[Effect of the Invention] According to this invention, the macromolecule used as a coating agent is dissolved in the mixed solvent which added an addition solvent, gas, etc. to supercritical fluid and the subcritical fluid row at them, a

the method of carrying out micro coating of the particle of an organic substance and a mineral matter can be offered.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

## [Claim(s)]

[Claim 1] A carbon dioxide, ammonia, methane, ethane, ethylene, butane, a methanol, At them in the high-pressure fluid row containing the matter of supercritical fluid, such as ethanol and water, a subcritical fluid, or a liquid state Organic solvents, such as alcohol, such as ethanol, and an acetic acid Or the mineral-matter mixture, the compound which contain organic substances, such as coloring matter, using the fluid which added mineral matters, such as water and nitrogen gas, as an additive Organic substances, such as food, a medicine, and protein, are used as the heart matt those parts or whole Or the organic substance like macromolecules, such as acrylic resin, an organic inorganic compound Or it is used for the technology and the encapsulation technical row which are coated with the compound them and others, and mixture to the functional foods of the manufactured particle, functional medication, high-performance material manufacture, etc.

---

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-197494

(43)公開日 平成11年(1999)7月27日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I		
B 0 1 J 13/00		B 0 1 J 13/00	A	
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00	L	
	9/50		9/50	A
C 0 7 K 1/00		C 0 7 K 1/00		
C 0 8 J 3/12		C 0 8 J 3/12	Z	

審査請求 未請求 請求項の数1 巻面 (全10頁) 最終頁に統く

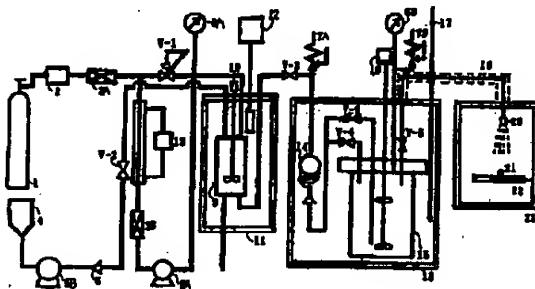
(21)出願番号	特願平10-39542	(71)出願人	598023746 三島 健司 福岡県福岡市南区向新町2丁目6番15-304
(22)出願日	平成10年(1998)1月13日	(72)発明者	三島 健司 福岡県福岡市南区向新町2丁目6番15-304

(54)【発明の名称】 超臨界流体を用いた微小粒子コーティング

(57)【要約】

【課題】 芯物質の物質の性質を変えることなく、効率的かつ均一に高分子で有機物質及び無機物質のマイクロカプセルを生成し、機能性食品、機能性薬剤投与及び機能性材料を製造する方法を提供できる。

【解決手段】 二酸化炭素などの超臨界流体、亜臨界流体ならびにそれらに添加溶媒及びガスなどを加えた流体を用いた急速膨張法を用いて、数ミクロンオーダーのサイズの有機物質及び無機物質を芯新物質とするマイクロカプセルの生成を行う。本発明では、添加溶媒及びガスが、マイクロカプセルの生成を効率的に行われるよう作用する。



1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】二酸化炭素、アンモニア、メタン、エタン、エチレン、ブタン、メタノール、エタノール、水などの超臨界流体、亜臨界流体または液状態の物質を含む高圧流体ならびに、それらにエタノールなどのアルコールや酢酸などの有機溶媒または、水、窒素ガスなどの無機物質を添加剤として加えた流体を用いて、色素などの有機物質を含む無機物質混合物、化合物または、食品、薬剤、タンパク質などの有機物質を芯物質として、それらの一部または全体を、アクリル樹脂などの高分子のような有機物、有機無機化合物または、それらとその他の化合物、混合物でコーティングする技術、カプセル化技術ならびに、その製造された粒子の機能性食品、機能性薬剤投与、機能性材料製造などへの使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、高圧を使用する製造技術と得られた高分子微粒子またはマイクロカプセルを原料として使用する製造技術に属し、超臨界流体を用い、タンパク質などの有機物質または有機物質を含む無機物質との混合物ならびに化合物を、高分子などの有機物質または、その化合物でコーティングし、微小コーティング微粒子を製造し、食品、医薬品を保存したり、機能性食品、機能性薬剤、化粧品、微小画像素子、トナー、微小有機無機複合体などの機能性材料として使用する。

## 【0002】

【従来技術およびその課題】近年、有害な有機溶媒や界面活性剤を用いずに、生体関連物質、薬剤などの有機微粒子や酸化珪素などの無機の微粒子ならびにそれらの混合物に高分子などの有機物でコーティングする技術の開発が望まれている。

【0003】粒子径が100μm以下の微小粒子は、コーティング材の癒着がおこりやすく、従来の流動層などの生産技術が使用できず、有害な界面活性剤や有機溶媒を用いた高分子重合プロセス以外に実用的な方法がなく、これらの有害な化学物質を使用しないマイクロコーティング技術の開発が急務となっていた。

【0004】二酸化炭素などのガスを高圧に保ち、その物質の臨界温度以上の超臨界状態とよばれる流体にすることで、この流体を従来のトルエンなどの有機溶媒に変わる機能性溶媒として利用する試みが、主に植物からの有効成分の抽出の分野でなされた（特許：特開昭62-270547、特開平2-235996、特開平4-144655）。

【0005】しかし、超臨界流体に対する高分子などの物質の溶解度がきわめて低いことから、材料開発の分野への応用はあまり進まなかった。

【0006】材料、機能性材料の分野への超臨界流体の応用としては、超臨界二酸化炭素からの急速膨張法（R

2

ESS法）によって高分子の薄膜塗装を行う技術が、米国のユニオンカーバイド社（特許：特開平1-258770）によって提案された。

【0007】彼らは、塗装用に用いるアクリル樹脂を本来よく溶解する（良溶媒）トルエンなどの有機溶媒を超臨界二酸化炭素に混合することで、アクリル樹脂の超臨界流体混合物に対する溶解度を高めた。良溶媒を添加溶媒とすることで、有機溶媒の使用量の削減には成功した。

10 【0008】しかし、高圧ガスの膨張過程で、超臨界二酸化炭素が二酸化炭素となり、添加溶媒と分離すると、残存する添加溶媒が良溶媒であるために、生成した高分子微粒子が再溶解したり、癒着したりするため、微粒子を安定的に製造できなかった。

【0009】また、従来の流動層に、媒体と超臨界流体を使用して、粒子の癒着を少なくしようとする堤らの研究（堤 敦司ら、化学工学論文集、20、248（1994））もあった。

20 【0010】しかし、この場合もコーティング剤に良溶媒を使用しているために、ユニオンカーバイド社の特許と同様に粒子間の癒着を完全に制御できなかった。

【0011】この課題を克服するために、本発明者は、超臨界二酸化炭素の欠点であった高分子に対する低い溶解力を1000倍以上に上昇させる貧溶媒の特異共存効果を熱力学的考察から導き、この技術を利用した「超臨界流体を利用した有害な有機溶剤を用いない塗装システム」（特許：特開平8-104830）、において、本来、ある種の高分子に対して貧溶媒であるエタノールなどを添加溶媒として用いる事で、超臨界流体と溶剤との混合時にのみ特異的に高分子の溶解度を上昇させ、さらにこれを減圧することで癒着のない高分子微粒子の製造技術の開発に成功した。

30 【0012】この場合、超臨界流体混合物の急速膨張の過程で、超臨界流体と助溶媒が分離することにより、急速に溶解力が失われ、しかも助溶媒自身が揮発性であり、かつ溶質に対して本来、貧溶媒であり溶解できない性質を持っていることから、急速膨張過程で生成した高分子微粒子間に癒着を生じる可能性が少なく、安定的に、高分子微粒子を製造できる。

40 【0013】

【発明が解決しようとする課題】しかし、前回申請したこの特許（特許：特開平8-104830）は、塗装用の高分子微粒子を製造することを目的としたものであり、薬剤の高分子によるマイクロコーティングや機能性複合微粒子を開発するものではなかった。

【0014】特に、コーティングの芯物質となる有機物質や無機物質の超臨界流体に対する溶解挙動と超臨界流体中への分散度の制御法が開発されていなかったので、コーティングを安定して行えなかった。

50 【0015】

【課題を解決するための手段】既に本発明者が先に示した超臨界流体の高分子に対する低い溶解力を1000倍以上に上昇させる貧溶媒の特異共存効果を応用して、本発明では、高分子などのコーティング材料を超臨界流体中に溶解あるいは分散し、芯物質となるタンパク質、薬剤などの有機微粒子、無機微粒子、液体物質ならびにそれらの混合物を、攪拌翼または超音波振動などのような流体攪拌により超臨界流体ならびにそれらの混合物中に、溶解または分散することで、それらの微小粒子コーティングを可能とした。

【0016】本発明の要旨は、超臨界流体、亜臨界流体及び液状態の物質を含む高圧流体ならびにそれらに添加剤を加えた流体を用いて、有機及び無機物質をマイクロコーティングまたはカプセル化するところにある。

【0017】また本発明の要旨は、上記方法において、使用圧力、温度、流体攪拌及び組成のうち少なくとも1つを制御することにより、生成するマイクロカプセルの性質を制御するところにもある。

【0018】本発明においては、超臨界流体、亜臨界流体または液状態の物質を含む高圧流体ならびにそれらに添加剤を含む流体に、コーティング剤となる高分子などが溶解する。

【0019】上記超臨界流体、亜臨界流体、液状態の物質を含む高圧流体、添加溶媒ならびに添加ガス等の化学種としては特に限定されず、例えば超臨界流体、亜臨界流体及び液状態の物質を含む高圧流体としては二酸化炭素、メタン、エタン、エチレン、プロパン、ブタン、酢酸、水、メタノール、エタノール及びアンモニアなどの低分子量の化学物質が使用可能である。

【0020】また、本発明において添加溶媒及びガスとしては、その場合に超臨界流体として使用している物質以外の物質で、使用適した物質の中に次がある：アルコール、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、ブタノール及びその他の脂肪族アルコール；エステル、例えばメチルアセテート、アルキルカルボン酸エステル及びその他の脂肪族エステル；ケトン、例えばアセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサン及び他の脂肪族ケトン、酢酸、ジクロロメタン、アンモニア、尿素、酸素、窒素及び水が、対応する高分子に対して使用可能である。

【0021】本発明に使用する芯物質である有機及び無機物質としては一般的に限定されず、一般に医薬品、食品添加物、複写・記録・表示、電子素子などの材料として使用されている物質が挙げられる。

【0022】例えば本発明において芯物質として適した物質の中に次がある：タンパク質、例えばツベラクチノマイシン、ポリミキシン、インシュリン、リゾチーム、 $\alpha$ -キモトリプシン、ペプシン、卵アルバミン、血清アルバミン、アミラーゼ、リバーゼ及び他のタンパク質；薬用成分、例えばバイカル、バイカレイン、クエルセ

チンなどのフラボノイド類やアスピリン、アセタミノフェノン、パパベリン、テトラサイクリン及び他の薬用成分；食品添加物及び香料、例えばカプシュール、クルフミン、カロテノイド、ペパーミント及び他の食品添加物及び香料；染料、例えばロイコ染料、セラック、カゼイント、マゼイン酸樹脂、アクリル樹脂、カーボンブラック及び他の色素ならびにそれらの混合物。

【0023】また、芯物質に適した無機物質には電子素子として電子機器分野の業者に知られた硫化物、珪素化合物、金属、金属化合物、アルカリ金属化合物、アルカリ土類化合物などの無機物質のうちの任意のものである。これらは下記を含む：硫化物、例えば硫化亜鉛、硫化カドミウム、硫化ナトリウム及び他の硫化物；珪素化合物、例えば二酸化珪素及び他の珪素化合物；金属、例えば鉄、ニッケル、コバルト、ステンレス、銅、亜鉛；酸化物、例えば酸化鉄、酸化チタン、酸化タンクステン、酸化ニッケル、酸化コバルト、酸化モリブデン、酸化マンガン、酸化銅、酸化タルタン及び他の金属酸化物；金属化合物、例えばファライト、 $MnFe_2O_4$ 、 $MnFe_2O_4$ 、 $ZnFe_2O_4$ 、 $NiFe_2O_4$ 、 $CuFe_2O_4$ 及び他のフェライトならびに他の金属化合物またはそれらの混合物。

【0024】なお、コーティング剤として使用する高分子などの化学種としては特に限定されず、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブデン、アセテートブチレート、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリアクリルアミド、デキストラン、でん粉、アクリル樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、シリコン樹脂、ポリウレタン、ポリエステル、ポリブタジエン、ポリメチルメタクリレートなどのアクリル酸エステル、ポリスチレン、テフロン、ポリ乳酸、酪酸セルロース、ニトロセルロース、ポリカーボネート、ポリアセタール、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリシロキサン、セルロース類、糖類、キチン類、ポリペプチド及びそれらを構成成分とする高分子共重合体または、それらを含む混合物などを挙げができる。

【0025】コーティングの実施には高圧を用いるが、方法としては特に限定されず、例えば、高圧状態で混合溶解した高分子を含む流体をノズルなどを用いて、高圧セル内または高圧セル外で、急速に膨張させてコーティング微粒子を得る方法、コーティング材を溶解した流体中に、貧溶媒となる物質を吹き込むことで高分子などのコーティング材の溶解度を落として、コーティングする方法、高圧セル内で高分子などを溶解しておき、減圧操作、温度変化などで高分子の溶解度を落とし高圧セル内でコーティングを行う方法ならびにこれらの操作を組み合わせた方法が可能である。

【0026】本発明で使用されるマイクロコーティング装置として、高圧状態で混合溶解した高分子を含む流体

をノズルなどを用いて、急速に膨張させてコーティング微粒子を得る方法としては、例えば、図1に示すような超臨界流体を用いた装置を使用することができ、この装置としては、ポンベ1からストップバルブV-3までの昇圧部及びその下流の混合部となる。

【0027】昇圧部は、超臨界流体としての二酸化炭素用と添加溶媒用の2つの高圧ポンプを有しており、液体二酸化炭素の昇圧用ポンプ5Aへ供給するポンベ1を備えており、本実施例では、ポンベとして二酸化炭素用のものを使用している。

【0028】ポンベ1と昇圧用ポンプ5Aとの間には、乾燥剤が充填された乾燥管2が設けられており、ポンベ1からの液体二酸化炭素がこの乾燥管2を通過することにより、液体二酸化炭素中の水分が除去される。

【0029】なお、本実施例では、乾燥管2として、GLサイエンス(株)製のキャリヤーガス乾燥管(Gas Driers)材質SUS316、最高使用圧力20 MPa、内径3.5.5mm、長さ310mmのものを使用しており、乾燥剤としては、GLサイエンス(株)製のモレキュラーシーブ5A(1/16inch Pellet)を使用している。

【0030】また、昇圧部は、冷却ユニット13を備えている。なお、本実施例では、冷却ユニット13として、ヤマト科学製BL-22を使用している。冷却ユニット13内には、エチレングリコールが充填されており、このエチレングリコールが約260Kに冷却されるようになっており、上記乾燥剤によって、水分が除去された液体二酸化炭素は、このエチレングリコールによって冷却され、昇圧用ポンプ5Aに供給される。

【0031】昇圧用ポンプ5Aとしては、GLサイエンス(株)製の高圧用シングルプランジャーポンプAPS-5L(最大圧力58.8MPa、常用圧力49.0MPa、流量0.5~5.2ml·min<sup>-1</sup>)を使用している。昇圧用ポンプ5Aのヘッド部分には、液体二酸化炭素の気化を防ぐために冷却器を装着している。

【0032】また、乾燥管2と冷却ユニット13の間に、フィルター3Aを設けており、このフィルター3Aによって、ゴミなどの不純物を除去し、昇圧用ポンプ5A内に不純物が混入するのを防止し、本実施例では、フィルター3Aとして、細孔平均径が約10μmのもの(GLサイエンス(株)製FT4-10型)を使用している。

【0033】また、二酸化炭素昇圧部には、圧力調節弁V-1を設けており、この圧力調節弁V-1によって、昇圧部及び混合部の系内の圧力を任意の圧力に設定する。なお、本実施例では、圧力調節弁V-1として、TESCOM製の26-1721-24を使用している。この圧力調節弁V-1は、圧力±0.1MPa以内の精度で系内の圧力を制御でき、最大使用圧力は41.5MPaとなっている。

【0034】昇圧部には、圧力計6Aを設けており、圧力計6Aによって系内の圧力を測定する。圧力計6Aには、上限接点出力端子が付いており、指定圧力で、昇圧用ポンプ5Aの電源を切るように設定している。圧力計6Aは、ブルドン式のものでGLサイエンス(株)製CG-350(最大使用圧力34.3MPa)を使用している。なお、圧力計6Aは、司測研(株)製エコノミー圧力計PE-33-A(歪ゲージ式、精度±0.3%)によって検定したものを使用した。

10 【0035】昇圧部と混合部との間に、ストップバルブV-3を配置しており、このストップバルブV-3によって混合部の流体の流出を制御できる。なお、本実施例では、ストップバルブV-3としてGLサイエンス(株)製の2Way Valve 02-0120(最大使用圧力98.0MPa)を使用している。

【0036】また、本実施例の昇圧部と混合部の間に、安全性を確保するために、安全弁7Aを設けており、本実施例では、安全弁7Aとして、NUPRO製のスプリング式のものを使用し、配管には、ステンレス管を使用している。

20 【0037】混合部は、水恒温槽18(Water Bath)内に設置し、水恒温槽の内は、チノーの温度制御器DB1000により、水温を±0.1°Cで制御し、温度測温部17には、チノー製の白金抵抗測温体1TPF483を用いおり、昇圧部から供給される液体二酸化炭素は、予熱カラム14(Preheater)へ送られる。

【0038】助溶媒4は昇圧用ポンプ5Bにより逆止弁8(AKICO製SS-53F4:最大使用圧力34.3MPa)を通過し、攪拌セル9(AKICO製クイック開閉型抽出セル)であり、材質SUS316、設計圧力39.2MPa(400kg/cm<sup>2</sup>)、設計温度423.15K(150°C)、内径55mm、高さ110mm、内容積250mlにて二酸化炭素と混合される。攪拌セルは恒温槽11内に設置し、恒温槽の内は、チノーの温度制御器DB1000により、水温を±0.1°Cで制御し、温度測温部12には、チノー製の白金抵抗測温体1TPF483を用いた。攪拌セル内の二酸化炭素と助溶媒は攪拌機10を用いて攪拌される。混合された二酸化炭素とエタノールの混合物はストップバルブV-4、V-5を調節することにより、芯物質、コーティング物質、添加溶媒を含む高圧セル15に導入される。

40 【0039】高圧セル15は、AKICO製クイック開閉型抽出セルであり、材質SUS316、設計圧力39.2MPa(400kg/cm<sup>2</sup>)、設計温度423.15K(150°C)、内径55mm、高さ220mm、内容積500mlであり、本実施例では、高圧セル内のPEG、ラボン及び溶媒を攪拌するために、変速型攪拌用モーター16を設置し、攪拌速度は、20~3500rpmとし、デジタル回転表示計により攪拌シャフ

トの回転数を表示した。

【0040】変速型攪拌用モーターと高圧セル内の攪拌翼は電磁式ノンシール攪拌機（材質SUS316）により接続し、セル内の圧力は、山崎計器製作所製ブルドン式圧力計E93004 6B（最大圧力49.0 MPa）により測定しており、この圧力計の検定に司測研（株）製エコノミー圧力計PE-33-A（歪ゲージ式、精度±0.3%FS、FS:kgf/cm<sup>2</sup>）を使用した。

【0041】また、セル内の圧力上昇による爆発を防止する目的でセル15の上流側に安全弁7Bを設置し、安全弁7Bには、NUPRO製（スプリング式、177-R3AKI-G）を使用した。

【0042】試料が溶解した超臨界流体（二酸化炭素）は、保護管19を通り空気恒温槽23に導入され、保護管19は、1/8inchステンレス管（SUS316、外径3.175mm、内径2.17mm、長さは約1m）を使用した。

【0043】また、減圧に伴う試料の凝縮及び超臨界流体（二酸化炭素）によるドライアイスの発生を防ぐために、保護管19及びノズル20はヒータを有している。

【0044】空気恒温槽23の内容積は、125dm<sup>3</sup>であり、チノー（株）製温度制御器DB1000により、恒温槽内の温度を±0.05℃で制御でき、温度測温部17には、チノー（株）製の白金抵抗測温体を用いた。

【0045】試料が溶解した超臨界流体（二酸化炭素）は、ノズル20から噴射され、ノズルはタンクステンカーバイド製ユニジェットノズル（オリフィス直径0.28mm、最高使用圧力280kgf/cm<sup>2</sup>）を用いており、噴射された微小コーティング粒子をプレート22により補集する。

【0046】なお、本発明では、例えば芯物質3g、高分子もしくは高分子共重合体10gに対して助溶媒80～100mlの割合で添加されるのが経済効率の点で好ましい。また、圧力は超臨界流体の急速膨張を効率的に行うために、7.2～30MPaであることが好ましく、より好ましくは15～25MPaである。また、高圧セル15の温度は273～353Kであることが好ましく、より好ましくは298～313Kである。

【0047】以下に本発明の実施例を挙げて更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

#### 【0048】

##### 【実施例】実施例1

上記の装置を利用して製造したフラボンを芯物質とするポリエチレンリコールのマイクロカプセルについて実施例を以下に示す。

【0049】予め、高圧セル10の中にフラボン3g及びポリエチレンリコール（分子量7500）25gを

充填し、エタノール100ml加え、セルを所定の位置に設置した。

【0050】次いで、バルブV-2を閉じた状態で、ポンベ1より二酸化炭素を供給し、二酸化炭素の上限圧力を圧力調節弁V-1で調節し、水恒温槽14内の温度を上記温度制御器によって、313.15±0.2Kに保護管を350.15±0.5Kに温度制御した。

【0051】次いで、混合部の全てのバルブが閉じた状態で、バルブV-3を開け、混合部へ二酸化炭素ガスを10送り、バルブV-5を開け、高圧セル内が操作圧力になるまでしばらく放置した。

【0052】高圧セル内を攪拌モータ16により攪拌した。デジタル回転表示計により攪拌シャフトの回転速度を調整し、系全体を操作圧力まで加圧・調整し、圧力が一定となってから抽出セル内を攪拌モータにより攪拌して30分程度放置した。

【0053】バルブV-6を開け、250atmから200atmまで減圧させる間に噴射を行い、これによって超臨界流体（二酸化炭素）中に溶解したPEGとフラボンからなる微粒子はノズル20よりパネル22に吹き付け、パネル22と床面（硝子板）に堆積した微粒子を補集した。

【0054】さらに、日立走査電子顕微鏡（SEM）S-2100B、オリンパス光学顕微鏡BH-2及び日本電子透過型電子顕微鏡（TEM）200CXにより生成した微粒子を観察した。

【0055】また、レーザー回折式粒度分布測定装置（島津社製SALD-2000）により粒度分布を測定し、さらに、Raman分光分析装置（日本分光製NR-1800）及び紫外線分光測定装置によりフラボンをコアとするマイクロカプセルの表面解析及び内部組成の測定を行った。

【0056】上記の超臨界二酸化炭素を用いた急速膨張法により、ポリエチレンリコールでコーティングされたフラボンの走査型電子顕微鏡写真及び光学顕微鏡写真をそれぞれ図2及び3に示し、粒度分布測定を行った結果を図4に、また、Raman分光分析装置及び紫外線分光測定装置によりマイクロカプセルの表面解析を行った結果をそれぞれ図5及び図6に示す。

【0057】上記の結果より、本発明により均一な粒子径のフラボンを芯物質とするポリエチレンリコールのマイクロカプセルが得られた。

#### 【0058】実施例2

芯物質にタンパク質であるリバーゼ3gを用いて製造したリバーゼを芯物質とするポリエチレンリコールのマイクロカプセルの走査型電子顕微鏡写真及び透過型電子顕微鏡写真を図7及び8に示す。

#### 【0059】実施例3

実施例1と同様に、フラボンを芯物質とするポリエチレンリコールのマイクロカプセルの生成実験をポリエチ

レングリコールの量を5～50gの範囲にて行った。図9に生成されたポリエチレングリコールのマイクロカプセルの平均粒子径とコーティング剤であるポリエチレングリコールの添加量の関係を示す。この図より、コーティング剤の量を制御することにより、マイクロカプセルの粒子径を制御できることが示された。なお、コーティング剤の添加量は芯物質3gに対して20gに設定するのが経済効率の点から好ましい。

#### 【0060】実施例4

実施例1と同様に超臨界二酸化炭素の代りに、超臨界エタン及び超臨界プロパン、添加溶媒にメタノール及び水を用いてフラボンを芯物質とするポリエチレングリコールのマイクロカプセルの生成実験を行った。その結果、超臨界エタン、プロパン、助溶媒としてメタノール及び水などを用いてもマイクロカプセルを生成できることが示された。

#### 【0061】

【発明の効果】本発明によれば、超臨界流体、亜臨界流体ならびにそれらに添加溶媒、ガスなどを加えた混合溶媒にコーティング剤となる高分子を溶解させ、有機物質及び無機物質の微粒子をマイクロコーティングする方法を提供できる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明による超臨界流体、亜臨界流体ならびにそれらに添加溶媒、ガスなどを加えた混合溶媒を用いた、有機物質及び無機物質の微粒子のマイクロカプセルを生成する試作実験装置を示す図である。

【図2】本発明によるより得られたフラボンを芯物質とするポリエチレングリコールのマイクロカプセルの走査型電子顕微鏡写真である。

【図3】本発明により得られたフラボンを芯物質とするポリエチレングリコールのマイクロカプセルの光学顕微鏡写真である。

【図4】本発明により得られたフラボンを芯物質とするポリエチレングリコールのマイクロカプセルの粒度分布図である。

【図5】本発明により得られたフラボンを芯物質とするポリエチレングリコールのマイクロカプセルのラマン分

光分析装置による、表面の分析結果の図である。

【図6】本発明により得られたフラボンを芯物質とするポリエチレングリコールのマイクロカプセルの紫外線分光測定装置による分析結果図である。

【図7】本発明によるより得られたリバーゼを芯物質とするポリエチレングリコールのマイクロカプセルの走査型電子顕微鏡写真である。

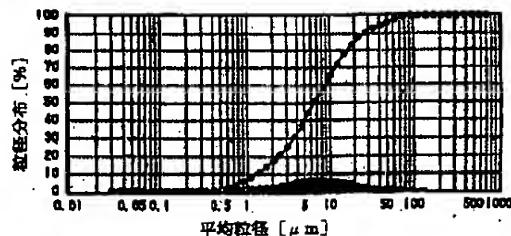
【図8】本発明により得られたリバーゼを芯物質とするポリエチレングリコールのマイクロカプセルの透過型電子顕微鏡写真である。

【図9】コーティング剤の添加量とマイクロカプセルの平均粒子径の関係である。

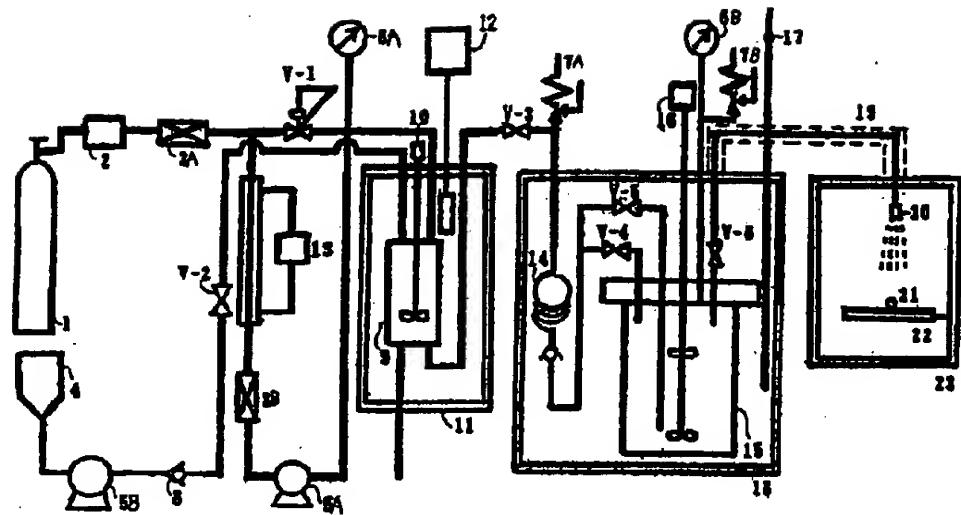
#### 【符号の説明】

1	ポンベ
2	乾燥管
3A, 3B	フィルター
4	助溶媒
5A, 5B	昇圧用ポンプ
6A, 6B	圧力計
7A, 7B	安全弁
8	逆止弁
9	攪拌セル
10	モータ
11	恒温槽
12	測温部
13	冷却ユニット
14	予熱カラム
15	高圧セル
16	モータ
17	温度計
18	水恒温槽
19	保護管
20	ノズル
21	サンプリング
22	プレート
23	空気恒温槽
V-1	背圧弁
V-2～V-6	ストップバルブ

【図4】

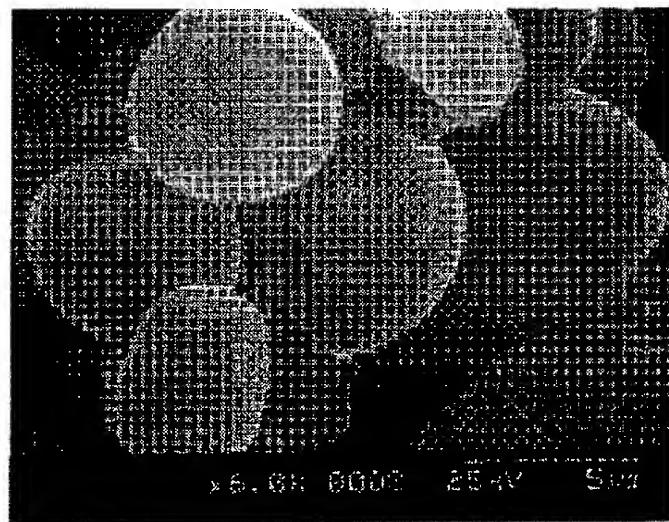


【図1】



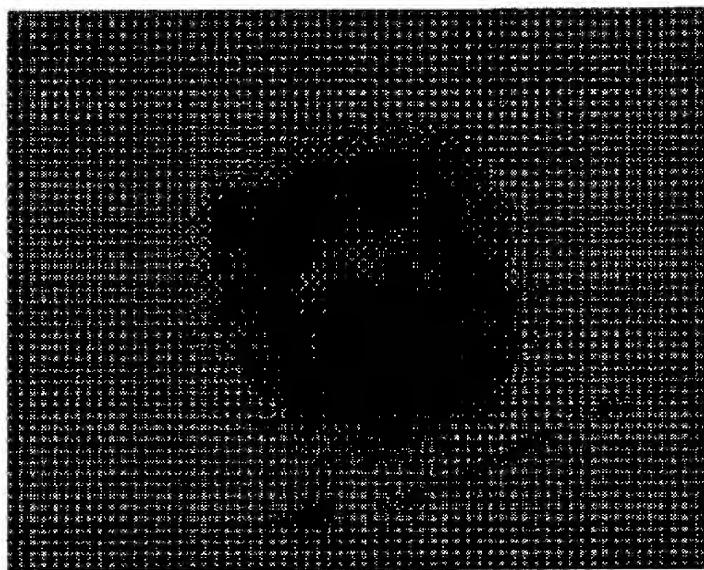
【図2】

## 図面代用写真

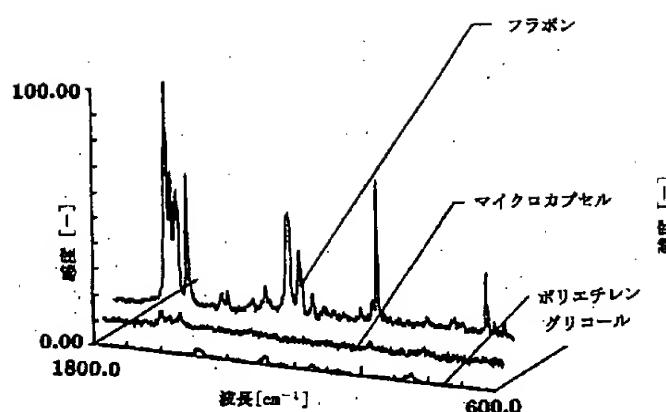


【図3】

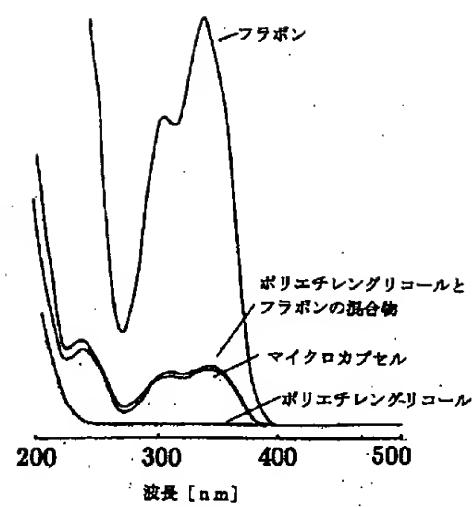
図面代用写真（カラー）



【図5】

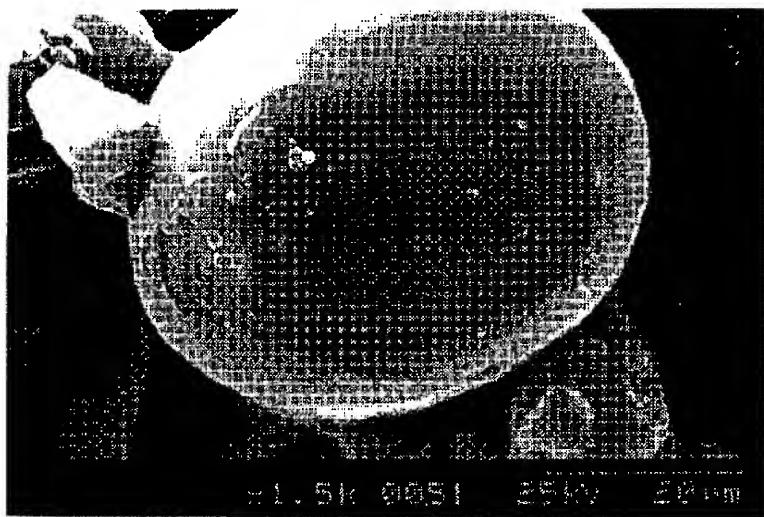


【図6】



【図7】

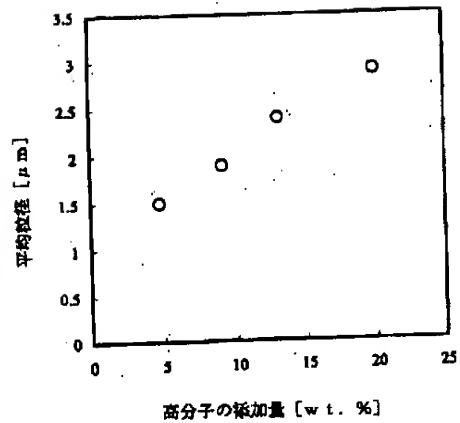
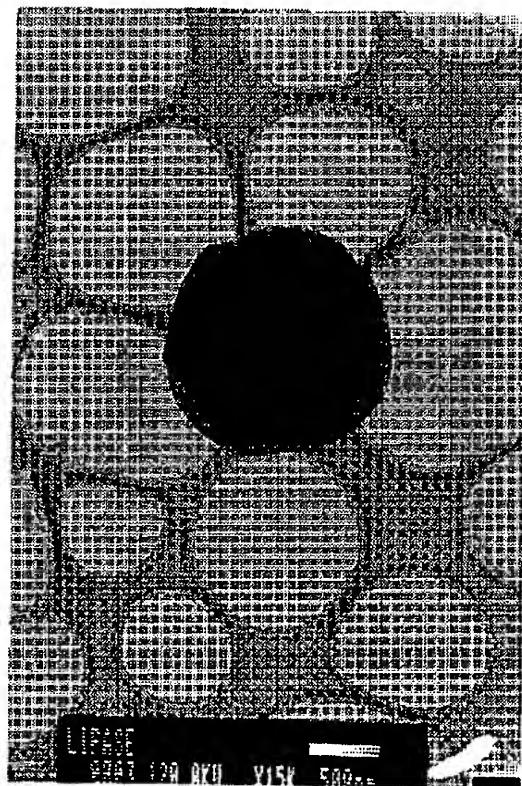
図面代用写真



【図8】

【図9】

図面代用写真



## 【手続補正書】

【提出日】平成10年3月10日

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

## 【補正方法】変更

## 【補正内容】

【0013】

【発明が解決しようとする課題】しかし、前回申請したこの特許（特許：特開平8-104830）は、塗装用の高分子微粒子を製造することを目的としたものであり、界面活性剤を用いずに、薬剤や食品の微粒子を高分子でカプセル化したり、高分子のコーティングによる機能性複合微粒子を開発するものではなく、界面活性剤を用いない微粒子コーティングを行うものでもなかった。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

## 【補正方法】変更

## 【補正内容】

【0014】従来、薬剤や食品の微粒子を高分子でカプセル化したり、高分子のカプセル化による機能性複合微粒子生成には、粒子の分散を高めるためにも、界面活性剤用いられていたが、その界面活性剤には、生体的に有害なものが多く、界面活性剤を使用しないマイクロコーティングならびにカプセル化技術の開発が望まれていた。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

## 【補正方法】変更

## 【補正内容】

【0015】

【課題を解決するための手段】既に本発明者が先に示した超臨界流体の高分子に対する低い溶解力を1000倍以上に上昇させる貧溶媒の特異共存効果を用いると、高分子などを本来溶解力の小さい超臨界流体に10%以上も溶解でき、しかも、高分子が高圧流体に溶解することで、高圧流体の粘度が上昇し、マイクロカプセルやコーティングの芯となる物質を容易に、回転攪拌や超音波により、高圧流体中に長時間均一に分散することが可能であり、さらに、急速膨張により、超臨界流体と貧溶媒を分離して、貧溶媒の特異共存効果を取り去ることにより、それら芯物質の回りに高分子などのコーティング剤を析出させることで、癒着のない粒子径0.1から10.0  $\mu\text{m}$ 程度の粒子径分布の整った高分子マイクロカプセルを界面活性剤を使用せずに製造する。.

## 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

## 【補正方法】変更

## 【補正内容】

【0016】本発明の要旨は、超臨界流体、亜臨界流体及び液状態の物質を含む高圧流体ならびにそれらに添加剤を加えた流体を用いて、界面活性剤を用いずに有機及び無機物質をマイクロコーティングまたはカプセル化するところにある。

## フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

// A 23 L 1/30  
C 08 J 7/04  
C 11 B 9/00

識別記号

F I

A 23 L 1/30  
C 08 J 7/04  
C 11 B 9/00

Z  
L  
Z